

Complicaciones cardiovasculares de la COVID-19 en pacientes hospitalizados, revisión sistemática de la literatura

Cardiovascular complications of COVID-19 in hospitalized patients, systematic review of the literature

Henry Mejía-Zambrano^{1,*,a}, Livia Ramos-Calsín^{2,&b}

Resumen

Antecedentes: La enfermedad del COVID-19 causado por el virus, SARS-CoV-2, comenzó en la región de Wuhan de la República Popular de China, a finales del 2019, generando complicaciones y mortalidad en pacientes hospitalizados. **Objetivo:** Revisar la literatura de manera sistemática sobre las complicaciones cardiovasculares de la COVID-19 en pacientes hospitalizados. **Métodos:** Se incluyeron estudios observacionales, estudios sobre complicaciones cardiovasculares en pacientes hospitalizados por COVID-19, estudios con textos disponibles y estudios en idioma inglés y español. Se realizó una síntesis narrativa de los datos recopilados, sin un análisis formal estadístico. Además, de análisis cualitativo de las principales patologías y manifestaciones clínicas notificadas. Se empleó la herramienta de la calidad del estudio de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. **Resultados:** En esta revisión se observó que el 50.6 % de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, padecieron alguna comorbilidad cardiovascular (43.5 % hipertensión arterial (HTA) y 19.8 % diabetes mellitus). Las complicaciones del COVID-19 en pacientes infectados fueron: (44.1 %) tromboembolismo venoso, (32 %) infarto agudo de miocardio (IAM), (19.2 %) miocarditis, (16.3 %) arritmia y (11.2 %) enfermedad cerebrovascular. **Conclusión:** Los principales efectos cardiovasculares en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 fueron miocarditis, infarto agudo de miocardio (IAM), tromboembolismo venoso, enfermedad cerebrovascular (ECV).

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, sistema cardiovascular, anomalías cardiovasculares (Fuente: DeSC).

Abstract

Background: The COVID-19 disease caused by the virus, SARS-CoV-2, began in the Wuhan region of the People's Republic of China at the end of 2019, causing complications and mortality in hospitalized patients. **Objective:** To systematically review the literature on the cardiovascular complications of COVID-19 in hospitalized patients. **Methods:** Observational studies, studies on cardiovascular complications in hospitalized patients for COVID-19, studies with available texts and, studies in English and Spanish were included. A narrative synthesis of the collected data was carried out, without a formal statistical analysis. In addition to qualitative analysis of the main reported pathologies and clinical manifestations, the study quality tool of the United States National Institutes of Health was used. **Results:** In this study it was observed that 50.6% of the patients infected by SARS-CoV-2 suffered some cardiovascular comorbidity (43.5% arterial hypertension (HTA) and 19.8% diabetes mellitus). The complications of COVID-19 in infected patients were: (44.1%) venous thromboembolism, (32%) acute myocardial infarction (AMI), (19.2%) myocarditis, (16.3%) arrhythmia and (11.2%) cerebrovascular disease. **Conclusion:** The main cardiovascular effects in patients infected by SARS-CoV-2 were myocarditis, acute myocardial infarction (AMI), venous thromboembolism, cerebrovascular disease (CVD).

Keyword: SARS-CoV-2, COVID-19, cardiovascular system, cardiovascular abnormalities (Source: MeSH (NCBI)).

¹Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

²Centro de Salud Mental Comunitario San Borja – MINSA, Lima, Perú

^{*}Estudiante de Medicina Humana

^aLicenciada en Enfermería

ORCID:

^{*}<https://orcid.org/0000-0001-7004-9190>

^a<https://orcid.org/0000-0001-7325-7796>

Correspondencia a:

Henry Williams Mejía Zambrano

Dirección Postal: Mz C Lt 10 R.C. Los claveros - Puente Piedra- Lima

Email: henrymejiazambrano@gmail.com

Fecha de recepción: 16 de abril de 2021

Fecha de aprobación: 05 de junio de 2021

Citar como: Mejía-Zambrano H, Ramos-Calsín L. Complicaciones cardiovasculares de la COVID-19 en pacientes hospitalizados, revisión sistemática de la literatura. Rev. Peru. Invest. Salud. [Internet]; 5(3): 213-220. Recuperado de: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1054>

2616-6097/©2021. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) que surgió en el Estado de Wuhan, en la provincia de Hubei, de la República Popular de China a finales del año 2019, produjo una catástrofe en la salud pública y en el sistema sanitario hospitalario a nivel mundial, a causa del brote de un nuevo coronavirus llamado Síndrome Respiratorio Agudo Severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que provoca principalmente una infección respiratoria (1). La COVID-19 se extendió rápidamente por todos los países, por lo que la organización mundial de la salud (OMS) lo declaró pandemia el 11 de marzo del 2020, ocasionando un gran problema en la salud pública a nivel mundial. Hasta el 6 de mayo de 2021, la OMS reportó 155.506.494 casos confirmados y 3.247.228 decesos (2).

La afectación del SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular resulta comprensible en el campo biológico y fisiopatológico, con el ingreso del virus

en las proteínas receptoras de superficie de la ECA2 del pulmón y otros órganos, ocasionando un proceso hiperinflamatorio multiorgánico sistémico (3). Sin embargo, con la alta especificidad tisular de la expresión de la ECA2 en el sistema cardiovascular, los cardiomiocitos pueden ser particularmente propensos a sufrir daños (4). Investigaciones anteriores informaron que los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, eran propensos en la infección viral y también tenían un mayor riesgo de desarrollar casos graves y ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (5). La asociación del COVID-19 en personas con comorbilidad cardiovascular provoca la aparición de trastornos cardiovasculares como IAM, miocarditis, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo venoso y la muerte (6). La susceptibilidad al contagio por COVID-19 en los niños son menores y de manifestación clínica asintomática, algunos estudios reportan la aparición de disfunción cardíaca e inflamación vascular en niños hospitalizados con manifestación clínica similar a la enfermedad de Kawasaki (7,8).

Con los constantes estudios y publicaciones científicas es necesario recopilar información del comportamiento del SARS-CoV-2 para un mejor entendimiento de su fisiopatología y sus hallazgos clínicos, a fin de poder mejorar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados con la enfermedad del COVID-19. El objetivo de esta revisión propone revisar la literatura de manera sistemática sobre las complicaciones cardiovasculares de la COVID-19 en pacientes hospitalizados.

Métodos

Este informe de revisión literaria se realizó conforme a los ítems de referencia para publicar protocolos de revisiones sistemáticas y meta análisis (PRISMA)

(<http://www.prisma-statement.org/Extensions/Protocols>)

Criterios de elegibilidad

En esta revisión sistemática se incluyeron a) estudios transversales, estudios series de casos, estudios de caso y control y estudios de cohorte; b) estudios de efectos de la COVID-19 en el sistema cardiovascular; c) estudios con textos disponibles y d) se incluyeron estudios en el idioma inglés y español. Se excluyeron a) cartas al editor, libro y ensayos clínicos; b) estudios que no tengan interés sobre el efecto de la COVID-19 en el sistema cardiovascular; c) estudios sin datos confiables; d) fuentes duplicadas; e) estudios que no estén disponibles y f) estudios de idiomas distintos al español e inglés.

Búsqueda o estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda literaria en JAMA y PubMed/MEDLINE hasta el 06 de mayo del 2021. Para la elaboración de la estrategia de búsqueda sistemática se recurrió al MANUAL DE COCHRANE DE REVISIONES SISTEMÁTICAS. Se empleó términos de búsqueda de vocabulario controlado en MEDLINE (MeSH), enlazados en término de texto para cada uno de los conceptos seleccionados mediante operadores booleanos: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "COVID-19 AND cardiovascular system", "COVID-19 AND cardiovascular disease", "COVID-19 AND myocarditis", "COVID-19 AND acute coronary syndrome", "COVID-19 AND arrhythmia", "COVID-19 AND thromboembolisms", "COVID-19 AND cerebrovascular disorders", "COVID-19 AND acute respiratory distress syndrome". No se ejecutó filtros de fechas de publicación ni en los formatos de búsqueda. Se efectuó la búsqueda avanzada para una adecuada estrategia en la base de datos, además, se utilizó el programa de MENDELEY, para la gestión de referencias bibliográficas y eliminación de artículos duplicados.

Selección de estudios y extracción de datos

La revisión fue realizada por los autores. Se

recuperó los textos completos de los artículos para verificar la elegibilidad y la lista de inclusión y exclusión. Los desacuerdos fueron discutidos hasta llegar en un consenso. Se utilizó el programa Microsoft Excel para la extracción, almacenamiento y el análisis de datos. Se extrajo los siguientes datos: autor, referencia, número de la población, características de la población, calidad de estudio, resultados de las comorbilidades y complicaciones de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Síntesis de resultados

Los principales resultados fueron la prevalencia de la infección e inflamación vascular, miocarditis, arritmias cardíacas y enfermedad cardíaca severa, principalmente, en pacientes con comorbilidad cardiovascular (9). Se hizo una síntesis narrativa de los datos recopilados, sin un análisis formal estadístico. Además, de análisis cualitativo de las principales patologías y manifestaciones clínicas notificadas.

Evaluación de la calidad de estudio

Los autores emplearon la herramienta de la calidad del estudio de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos

(<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>), según el diseño de cada estudio.

Resultados

Selección y características de los estudios

En la búsqueda inicial se identificó 19 034 resultados. Se eliminaron 250 resultados duplicados. Después de filtrar por títulos y resúmenes evaluamos 85 artículos en texto completo. Se registraron inicialmente 23 artículos que brindan información específica relacionada con los objetivos de este estudio. Además, se realizó una búsqueda secundaria de los 23 estudios incluidos inicialmente, de lo cual se incluyó 4 estudios adicionales. Finalmente se incluyeron 27 artículos para el análisis del estudio y 9 estudios para los comentarios para esta revisión. Incluyéndose 19 estudios de cohorte, 6 estudios series de casos y 2 estudio de caso y control (Figura 1).

La mayoría de los estudios provinieron de autores de China, Estados Unidos y Alemania. Fueron 5 900 pacientes que tuvieron comorbilidad y complicaciones por la COVID-19, la edad promedio en adultos fue de 50,7 años y la mayoría de los pacientes fueron varones (57 %) (Tabla 1).

Miocarditis en la COVID-19

La miocarditis se relaciona con una cierta variedad de virus. Con las nuevas técnicas diagnósticas, como técnicas virales y moleculares, demostraron que los enterovirus, adenovirus y virus de la influenza, se encuentran entre los microorganismos más frecuentes en la miocarditis. Además,

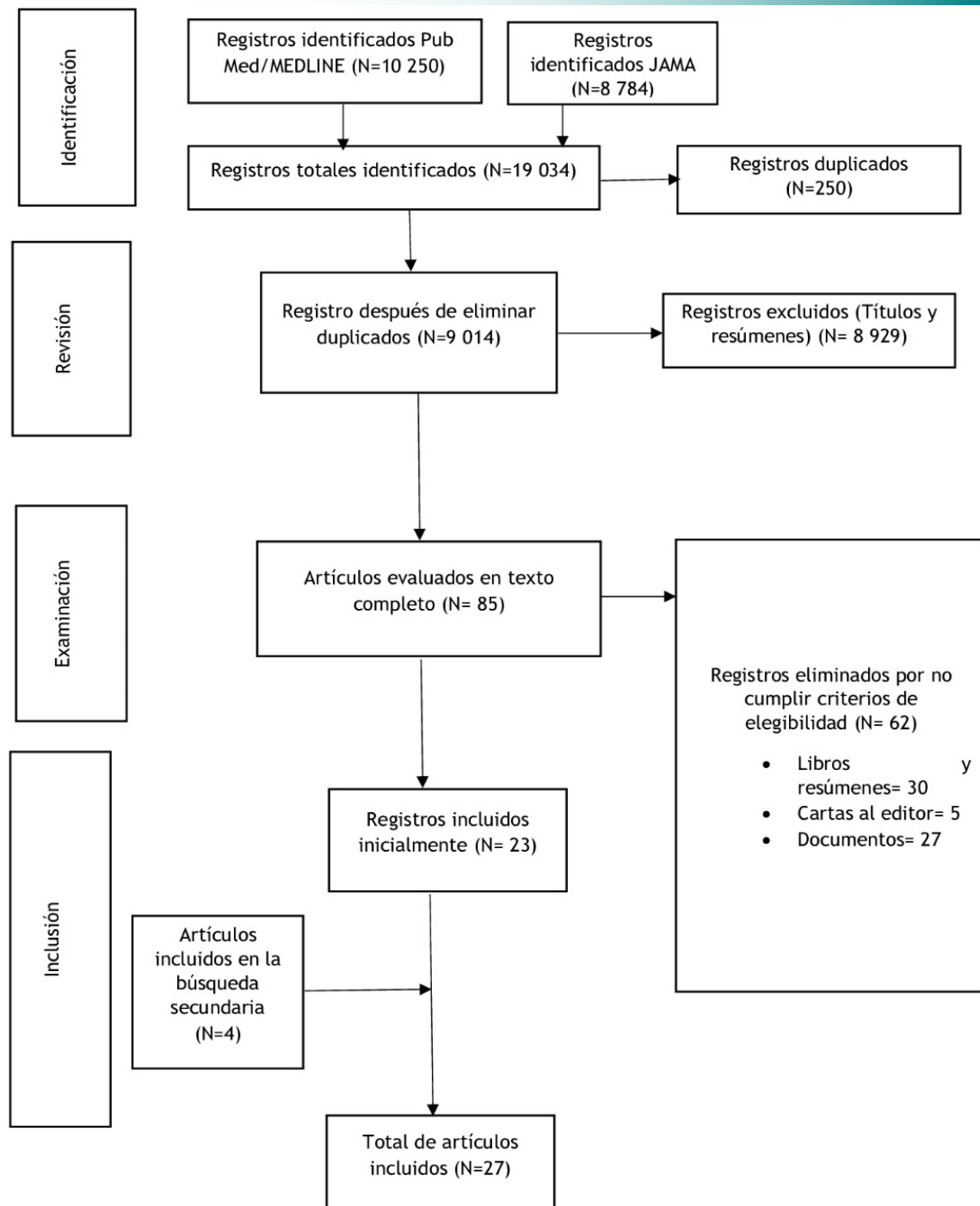


Figura 1. Flujograma de selección de artículos

se observó histopatológicamente que el SARS-CoV-2 se asoció con inflamación de los miocitos y complicaciones secundarias como el SDRA (14,34).

Los casos de autopsia cardíaca, demostraron infiltración de miocardio por células inflamatorias mononucleares. De igual manera, se notificaron casos de miocarditis grave o severa con una fracción de eyección sistólica reducida posterior a la infección del SARS-CoV-2. Los estudios de marcadores miocárdicos, sugieren una prevalencia de lesión cardíaca, como el infarto agudo de miocardio en pacientes hospitalizados por la

COVID-19 (13,17,18).

El estudio realizado por S. Shi y et al (21), reportaron 416 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 59.8 % tuvieron HTA y 19.7 % mostraron algunas lesiones cardíacas como el IAM y miocarditis, estos pacientes tuvieron una edad promedio de 65 años. Se observó que niveles de leucocitos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, creatinquinasa, troponina I de alta sensibilidad, péptido natriurético pro-B tipo N-terminal, aspartato aminotransferasa y creatinina estuvieron elevados.

Tabla 1. Frecuencia de comorbilidad y complicaciones en pacientes hospitalizados por Covid-19

Primer autor, referencia, (N=)	Características de la población	Calidad del estudio	CVD	HTA	ACO	DM	ECV	MC	TE	AC
Dawei Wang, et al. (10) (N=138)	F= 50 M= 88 Edad Media= 56 años	Moderado	46,40%	31,20%	0%	10,10%	14,50%	7,20%	0%	16,70%
B. Li, et al. (11) (N=1 527)	F= 455 M= 1 072 Edad Media= 60 años	Moderado	0%	17,1%	0%	9,70%	16,4%	0%	0%	13%
Safiya R, et al. (12) (N=5 700)	F= 2500 M= 3200 Edad Media= 55 años	Bueno	0%	56,60%	11%	33,80%	0%	0%	0%	0%
Ning. R, et al. (16) (N=64 781)	F= 25 270 M= 39 511 Edad Media= 62 años	Moderado	0%	46,70%	8,10%	27,90%	2,30%	0%	4,10%	0%
Diana L, et al. (18) (N=39)	F= 12 M= 27 Edad Media= 45 años	Moderado	0%	43,60%	82%	17,90%	0%	0%	0%	0%
Shaobo Shi, et al. (21) (N=416)	F= 227 M= 189 Edad Media= 45 años	Moderado	0%	59,80%	0%	0%	0%	19,70%	0%	0%
V. Puntmann, et al. (13) (N=100)	F= 45 M= 55 Edad Media= 67 años	Moderado	0%	0%	0%	0%	0%	40%	0%	0%
Tao Guo, et al. (14) (N=187)	F=80 M= 107 Edad Media= 50 años	Moderado	35,3%	0%	0%	0,00%	0%	27,80%	66%	11,50%
J. Mortus et al. (19) (N=21)	F= 7 M= 14 Edad Media= 40 años	Moderado	0%	0%	0%	0%	0%	0%	62%	0%
M. Koeppen, et al (27) (N= 3 220)	F= 1 220 M= 2 000 Edad Media= 43 años	Moderado	70%	50%	30%	0%	0%	0%	0%	24%
J. Stareka, et al. (15) (N=145)	F= 65 M= 80 Edad Media= 35 años	Moderado	0%	0%	0%	0%	0%	1,40%	0%	0%

N= población, F= femenino, M= masculino, CVD= cardiovascular, HTA= hipertensión arterial, ACO= arteriopatía coronaria, DM= diabetes mellitus, ECV= enfermedad cerebrovascular, MC= miocarditis, TE= tromboembolismo, AC= arritmia cardíaca.

Síndrome coronario agudo y COVID-19

La erosión de la placa de ateroma puede implicar un primer paso mediado por una perturbación de flujo local alrededor de la placa en la arteria coronaria, que activa el receptor inmune innato, que conduce a la muerte de las células endoteliales y la descamación de la superficie de la placa. Un segundo paso, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos en la superficie endotelial desnuda, puede propagar la formación de trombos. Las células inmunitarias adaptativas, como las células TCD8+, también pueden contribuir a la erosión de la placa de ateroma (27).

Gluckman T y et al (28), reportaron 15 244 hospita-

lizados con COVID-19, por IAM, de las cuales 4 955 (33 %) fueron por infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y 10 289 (67 %) por infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST). Las hospitalizaciones asociadas a IAM aumentaron a una tasa de 10, 5 (IC del 95%, +4.6 a +16.5) casos por semana (periodo durante COVID-19). El aumento desproporcionado de los pacientes que sufrieron IAMCEST sin un control médico condujo a una mayor tasa de mortalidad durante el inicio de la pandemia por COVID-19.

La respuesta de emergencia en la salud pública para COVID-19, conduce a una reducción significativa en la reperfusión coronaria emergente

y una baja tendencia correspondiente hacia un mayor riesgo de la mayoría de los eventos adversos durante las hospitalizaciones, en particular para los pacientes que no recibieron la terapia de reperfusión oportuna. Para mejorar los riesgos en pacientes con IAMCST, los pacientes deben de estar bajo la premisa de prevención y control del SARS-CoV-2 (29).

Arritmias y COVID-19

Las arritmias cardíacas son una de las complicaciones mayores durante las hospitalizaciones en pacientes con el SARS-CoV-2, con una incidencia aproximada de 13 % y un 30 % en la UCI, que asciende significativamente con la gravedad de la infección (11).

En el estudio de Guo T y et al (14), de 187 pacientes diagnosticados con el SARS-CoV-2, el 27.8 % presentaron arritmias, aunque no se especificó el tipo de arritmia.

Los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, están expuestos al tratamiento de azitromicina e hidroxicloroquina, se asoció de una forma independiente con una prolongación media significativa del QTc en los días 5 y 2 de hospitalización en comparación del día 0. Además, los pacientes con tratamiento de hidroxicloroquina y azitromicina tuvieron un QTc de 500 milisegundos o más en comparación con los pacientes sin tratamiento (30).

Eventos tromboembólicos venosos y COVID-19

Rosenthal N y et al (16), analizaron un estudio de cohorte con una muestra de 64 781 pacientes con COVID-19, incluidos ambulatorios y hospitalizados (45.5 % vs 54.5 %) respectivamente. 1446 (4.1 %) de los pacientes hospitalizados manifestaron trombosis venosa.

Los pacientes infectados por la COVID-19, presentan un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso, provocando en un 62% el SDRA (19). Se observaron alteraciones, como la disminución del índice y recuento plaquetario, así como parámetros de coagulación anormales, incluido el tiempo de protrombina, INR, tiempo parcial de tromboplastina y Dímero D. Así, el SARS-CoV-2 puede producir una coagulación intravascular diseminada (22,23).

Se debe de considerar que los pacientes con COVID-19 no solo tienen una enfermedad respiratoria, sino una condición trombótica. El SARS-CoV-2, no solo produce estado hiperinflamatorio e hipercoagulable, sino un también un estado hipofibrinolítico que no se observa con la mayoría de los otros tipos de coagulopatía. La tasa de tromboembolismo venoso observada es más alta de lo esperado en la UCI, especialmente para aquellos que reciben profilaxis (31).

Enfermedad cerebrovascular y COVID-19

Los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 y diagnosticados con enfermedades cerebrovasculares, a menudo presentan complicaciones como

hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Estos factores de riesgo están asociados con cambios proinflamatorios, incluida la activación leucocitaria y la trombosis cerebrovascular bajo estimulación inflamatoria. Las células inflamatorias comienzan a acumularse en la pared vascular, aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, destruyen las células cerebrales y activan la formación de aterosclerosis en las arterias cerebrales anterior e interna. La disfunción endotelial afecta la regulación automática de la circulación cerebral. Estos procesos pueden provocar la rotura de la placa y la trombosis, lo que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular (32).

Merkler A y et al (33). Realizaron un estudio de 1 916 pacientes con COVID-19, 31 tuvieron accidente cerebrovascular isquémico agudo. La edad promedio fue de 69 años (66-78 años) y 58 % eran hombres. La probabilidad de accidente cerebrovascular fue mayor con la infección por COVID-19 en relación con la infección del virus de la influenza (razón de probabilidad, 7,6; IC del 95 % 2.3-25.2).

Tratamiento farmacológico para las complicaciones cardiovasculares en COVID-19

Actualmente no existen terapias específicas para COVID-19, pero se están estudiando diversos antivirales. Cabe destacar que algunos antivirales se examinaron para el tratamiento del SARS-CoV-2. El profármaco, rendesivir, que es un análogo de nucleósido con actividad antiviral de amplio espectro que interrumpe la replicación del ARN del virus SARS-CoV-2, produciendo un eventual beneficio in vitro. Al igual que el rendesivir, la ribavirina también previene la replicación del virus de ARN, informándose que producen ciertos beneficios en el tratamiento de la neumonía por COVID-19, pero se necesitan más estudios para evaluar la eficacia del rendesivir y ribavirina en humanos (35).

Se demostró que la cloroquina, un fármaco antipalúdico e inmunosupresor, tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, produce cardiotoxicidad y prolongación de QT en los pacientes con COVID-19 (36).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARAB II), como inhibidor del sistema renina-angiotensina, se utilizan frecuentemente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la HTA, IAM e insuficiencia cardíaca. El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la ECA2 como puerta de entrada y provoca el estado inflamatorio. Se demostró que los pacientes con hipertensión arterial e infectados por la COVID-19, que recibieron tratamiento con IECAS Y ARAB II, tenían una disminución de las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y PCR en sangre periférica, además de un aumento de los niveles de

las células T CD3+ Y CD8+ (35).

Discusiones

Se observó que la infección por el SARS-CoV-2 tiene peor pronóstico en los pacientes con comorbilidades cardiovasculares. En algunos estudios, las comorbilidades comunes fueron HTA, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y neoplasias malignas (10,17).

Alrededor del 27.8 % de los pacientes con COVID-19 presentaron afectación cardíaca, por el aumento de biomarcadores cardíacos a causa del IMA (14). Se evidencio que los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, estuvieron relacionados con la edad y comorbilidades cardiovasculares como HTA, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y enfermedades cerebrovasculares, que en aquellos pacientes infectados por la COVID-19 pero sin enfermedad cardiovascular. Además, presentan con mayor frecuencia SDRA, ventilación mecánica invasiva y el aumento de la mortalidad (21).

En un estudio realizado por Wu Z y et al (20), reportaron una mortalidad del 10.5 % en pacientes con comorbilidad cardiovascular, 7.3 % en pacientes con diabetes mellitus y 6 % en pacientes con HTA.

Se planteó una respuesta inmunológica incrementada en los pacientes infectados por la COVID-19 con HTA, puesto que esta enfermedad no transmisible crónica exprese un número muy importante de ECA2, permitiendo que SARS-CoV-2 pueda usar esta enzima para ingresar a las células del huésped y provocar un daño multisistémico (24). La estructura de la ECA1 y ECA2 son similares pero sus sitios activos son diferentes, en consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), no afectaría a la ECA2. Se evidencio que el SARS-CoV-2 causa la infección por medio de las ECA2 (25).

En un estudio que realizaron Fosbol E y et al (26), reportaron que el uso previo de IECA/ARA II no se asoció significativamente con el diagnóstico de COVID-19 o con la mortalidad entre los pacientes diagnosticados por COVID-19.

Limitaciones del estudio

Una limitación del estudio fue la calidad de los estudios, con sesgos en la muestra, y en algunos de ellos no se informaron la edad, los factores de riesgo y manifestaciones clínicas. Otra limitación, fue la heterogeneidad de los estudios, que podría estar relacionado con los diseños de estudios y el tamaño de la muestra.

Conclusión

Los principales efectos cardiovasculares encontra-

dos en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 son: miocarditis, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo venoso, enfermedad cerebrovascular.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en todo el proceso de la investigación.

Conflicto de Interés

Declaramos no tener conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento

El estudio fue de carácter autofinanciado.

Referencias bibliográficas

1. History, Pathobiology, and Clinical Manifestation of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 15(3): 1-28. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373339/>
2. Organización Mundial de la Salud. Tablero COVID-19 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; [citado el 07/05/2021]. Disponible: <https://covid19.who.int/>.
3. Dhakal B, Sweitzer N, Indik J, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 29(7): 937-987. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274628/>
4. Alwaqfi N, Ibrahim K. Covid-19: An update and cardiac involvement. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 15(1): 239. Disponible: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-020-01299-5>
5. Madjid M, Safavi-Naeni P, Solomon S, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 5(7): 831-840. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846>
6. Bansal M. Cardiovascular disease and Covid-19. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 14(3): 247-250. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247212/>
7. Kohli U, Lodha R. Cardiac Involvement in Children with Covid-19. *Indian Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 57(10): 936-940. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605469/>
8. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris S, Wilson K. Covid-19 and multisystem inflammatory

- Syndrome in Children and adolescents. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 20(11): 276-288. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818434/>
9. Nishiga M, Wang D, Han Y, Lewis D, Wu J. Covid-19 and Cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 17(9): 543-558. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690910/>
 10. Wang D, Hu B, Hu C, F Zhu, X Liu, J Zhang. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 323(11): 1061-1069. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
 11. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 109(5): 531-538. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990/>
 12. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 323(20): 2052-2059. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
 13. Puntmman V, Carerj M, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 5(11): 1265-1273. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiologyp/fullarticle/2768916>
 14. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 8/03/2021]; 5(7): 811-818. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiologyp/fullarticle/2763845>
 15. Starekova J, Bluemke D, Bradham W, Eckhardt L, Grist T, Kusmirek J. Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering from Coronavirus Disease 2019 with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol*. [Internet]. 2020 [Citado 08/03/2021]; 14: e207444. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiologyp/fullarticle/2775372>
 16. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. [Internet]. 2020 [Citado 09/03/2021]; 3(12): e2029058. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2773971>
 17. Iciardi R, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 5(7): 819-824. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiologyp/fullarticle/2763843>
 18. Lindner D, Fitzek A, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. [Internet]. 2020 [Citado 09/03/2021]; 5(11): 1281-1285. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiologyp/fullarticle/2768914>
 19. Mortus J, Manek S, Brubaker L, Loor M, Cruz M, Trautner B. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 3(6): e2011192. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275245/>
 20. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 323(13): 1239-1242. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
 21. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 5(7): 802-810. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiologyp/fullarticle/2763524>
 22. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 13(1): 120. Disponible: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00954-7>
 23. Gerstein N, Venkataramani R, Goumas A, Chapman N, Deriy L. COVID-19-Related Cardiovascular Disease and Practical Considerations for Perioperative Clinicians. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 24(4): 293-303. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706293/>
 24. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 17(5): 259-260. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139904/>
 25. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, Mc Murray J, Pfeffer M, Solomon M. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 382(17): 1653-1659. Disponible:

- <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr2005760>
26. Fosbol E, Butt J, Ostergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, Schou M, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use with COVID-19 Diagnosis and Mortality [Internet]. 2020 [citado 9/03/2021]; 324(2): 168-177. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767669>
 27. Kolte D, Libby P, Jang I. New Insights into Plaque Erosion as a Mechanism of Acute Coronary Syndromes. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2021 [citado 9/03/2021]; 325 (11): 1043. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776938>
 28. Gluckman T, Wilson M, Chiu S, Penny B, Chepuri V, Waggoner J, et al. Case Rates, Treatment Approaches, and Outcomes in Acute Myocardial Infarction during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. JAMA Cardiology [Internet]. 2020 [citado 10/03/2021]; 5(12): 1419-1424. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2769293>
 29. Song C, Liu S, Yin D, Wang Y, Zhao Y, Yang W, et al. Impact of Public Health Emergency Response to COVID-19 on Management and Outcome for STEMI Patients in Beijing—A Single-Center Historic Control Study. Current Problems in Cardiology [Internet]. 2021 [citado 10/03/2021]; 46(3): 100693. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462598/>
 30. Rosenberg E, Dufort E, Udo T, Wilberschied L, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]. 2020 [citado 10/03/2021]; 323 (24): 2493-2502. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215635/>
 31. Dobesh P, Trujillo T. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. Pharmacotherapy [Internet]. 2020 [citado 10/03/2021]; 40(11): 1130-1151. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.2465>
 32. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of covid-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. Neuropsychiatric Disease and Treatment [Internet]. 2020 [citado 10/03/2021]; 16: 1359-1367. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266513/>
 33. Merkler A, Parikh N, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. JAMA Neurology [Internet]. 2020 [citado 10/03/2021]; 7(1): 1366-1372. Disponible: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2768098>
 34. Ramírez P, Gordon M, Martin-Cerezuela M, Villareal E, Sancho E, Padros M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. Medicina Intensiva [Internet]. 2021 [citado 10/03/2021]; 45(1): 27-34. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836701/>
 35. Luo J, Zhu X, Jian J, Chen X, Yin K. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. Acta Biochimica et Biophysica Sinica [Internet]. 2021 [citado 10/03/2021]; 176. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7929476/>
 36. Chan X, Win Y, Haeusler I, Tan J, Loganathan S, Saralamba S, et al. Factors affecting the electrocardiographic QT interval in malaria: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. PLoS medicine [Internet]. 2020 [citado 11/03/2021]; 17(3): e1003040. Disponible: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003040>